



①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 100 32 874 A 1**

⑤ Int. Cl.7:
A 61 K 31/42
A 61 K 31/505
A 61 K 31/47
A 61 K 31/428

⑲ Aktenzeichen: 100 32 874.1
⑳ Anmeldetag: 6. 7. 2000
㉑ Offenlegungstag: 17. 1. 2002

⑦① Anmelder:
Bayer AG, 51373 Leverkusen, DE

⑦② Erfinder:
Paeßens, Arnold, Dr., 42781 Haan, DE; Graef, Erwin,
Dr., 42553 Velbert, DE; Brands, Michael, Dr., 42329
Wuppertal, DE; Nikolic, Susanne, Dr., 42115
Wuppertal, DE; Eckenberg, Peter, Dr., 42115
Wuppertal, DE; Bauser, Marcus, Dr., 42327
Wuppertal, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

- ⑤④ Arzneimittelkombinationen gegen virale Erkrankungen
⑤⑦ Kombinationen von Isoxazolen, Dihydropyrimidinen
und/oder Lamivudin und gegebenenfalls Interferon hem-
men die Vermehrung von HBV-Viren besser als bislang
bekannte Mittel.

DE 100 32 874 A 1

DE 100 32 874 A 1

[0001] Die Erfindung betrifft Kombinationen von A) nicht-nukleosidischen Hemmstoffen aus der Klasse der Isoxazole, B) anderen antiviralen Wirkstoffen wie (i) Dihydropyrimidinen und/oder (ii) Nukleosidanaloga, wie z. B. Lamivudin, und gegebenenfalls C) Immunmodulatoren, wie z. B. Interferon, ein Verfahren zur Herstellung dieser Kombinationen und ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere zur Behandlung und Prophylaxe von HBV-Infektionen. Es handelt sich also um Zwei-, Drei- oder Vierfach-Kombinationen.

[0002] Unter "Kombinationen" im Sinne der Erfindung werden nicht nur Darreichungsformen, die alle Komponenten enthalten (sog. Fixkombinationen), und Kombinationspackungen, die die Komponenten voneinander getrennt enthalten, verstanden, sondern auch gleichzeitig oder zeitlich versetzt applizierte Komponenten, sofern sie zur Behandlung oder Prophylaxe derselben Krankheit eingesetzt werden. Das Hepatitis-B-Virus gehört zur Familie der Hepadna-Viren. Es verursacht eine akute und/oder eine persistierend-progrediente, chronische Erkrankung. Vielfältige andere klinische Manifestationen im Krankheitsbild werden durch das Hepatitis-B-Virus mitverursacht – insbesondere chronische Leberentzündung, Leberzirrhose und hepatozelluläres Karzinom. Weiterhin kann eine Koinfektion mit dem Hepatitis-Delta-Virus den Krankheitsverlauf negativ beeinflussen.

[0003] Zur Virushemmung sind bereits mehrere Möglichkeiten vorgeschlagen worden:

1. die Hemmung des Virus durch Dihydropyrimidine, die eine starke Reduktion der viralen DNA und des viralen core-Proteins bewirken;
2. die Hemmung der Polymerase des HBV durch Analoga der Substrate dieses Enzyms wie Lamivudin, FTC, Adefovir Dipivoxil, Abacavir, β -L-FDDC, L-FMAU und BMS 200 475;
3. die Hemmung des HBV durch immunologische Prinzipien, wie z. B. die Behandlung chronischer Hepatitis durch Interferon;
4. die Hemmung durch andere Wirksubstanzen, deren Wirkungsweisen nicht bekannt oder Gegenstand von Spekulationen sind, wie z. B. AT-61=N-[(1E)-2-Chlor-2-phenyl-1-(1-piperidinylcarbonyl)-ethenyl]-benzamid, das offenbar in den Vorgang der Verpackung der prägenomischen RNA in die unfertigen core-Partikel eingreift; vgl. King et al., Antimicrob. Agents and Chemother. 42, 3179–3186 (1998);
5. die Stimulierung wirtseigener Immunabwehr, wie z. B. mit Thymosin- α .

[0004] Lamivudin wird seit kurzem zur Behandlung von chronisch HBV-infizierten Patienten eingesetzt. Es zeigt allerdings nach Absetzen der Therapie einen hohen Reboundeffekt und führt während der Langzeittherapie zu Resistenzen. Für Adefovir Dipivoxil, BMS 200 475 und die anderen oben erwähnten Hemmstoffe liegen noch keine allgemein zugänglichen klinischen Erfahrungen vor.

[0005] Interferon ist nur mäßig wirksam und hat unerwünschte Nebenwirkungen. Kombinationen von Interferon mit Lamivudin sind nicht synergistisch wirksam.

[0006] Bisherige Therapeutika zur Behandlung HBV-infizierter Patienten, wie z. B. Interferon oder Lamivudin, werden als Monotherapie eingesetzt. Aus klinischen Studien ist bekannt, dass Kombinationen beider Hemmstoffe keinen Vorteil bei der Bekämpfung von HBV-Erkrankungen aufweisen.

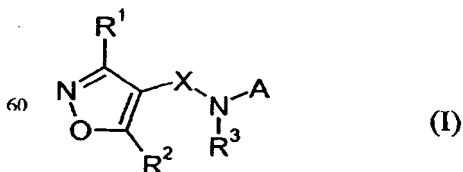
[0007] Neue Mittel für eine bessere und wirksame Therapie sind daher wünschenswert.

[0008] Es wurde nun überraschenderweise gefunden, dass Kombinationen von A) Isoxazolen, B) anderen HBV-antiviralen Wirkstoffen und gegebenenfalls C) Immunmodulatoren die Nachteile des Standes der Technik nicht oder nur noch teilweise aufweisen.

[0009] Gegenstand der Erfindung sind daher Kombinationen A) mindestens eines Isoxazols, B) mindestens eines von A verschiedenen HBV-antiviralen Wirkstoffs, vorzugsweise (i) eines HBV-DNA- bzw. HBV-core-Protein-Inhibitors und/oder (ii) eines HBV-Polymerase-Inhibitors, und gegebenenfalls (C) mindestens eines Immunmodulators. Die Erfindung betrifft also Kombinationen von nukleosidischen und nicht-nukleosidischen Hemmstoffen und gegebenenfalls Immunmodulatoren zur Behandlung und Prophylaxe von HBV-Infektionen sowie die Verwendung dieser Kombinationen zur Behandlung HBV-induzierter Erkrankungen.

[0010] Die erfindungsgemäßen Kombinationen hemmen die Vermehrung des HBV-Virus unvorhersehbar wesentlich besser als die aus dem Stand der Technik bekannten Mittel oder deren bekannte Kombinationen. Die Verwendung der erfindungsgemäßen Kombinationen bietet bei der Behandlung HBV-induzierter Erkrankungen wertvolle Vorteile im Vergleich zur Monotherapie mit den Einzelverbindungen, nämlich hauptsächlich eine synergistische antivirale Wirksamkeit, aber auch eine gute Verträglichkeit der erfindungsgemäßen Kombinationen im Bereich der Toxizität, bei der 50% der Zellen überleben ("Tox-50") – im Vergleich zur Tox-50 der Einzelkomponenten.

[0011] Bevorzugte Isoxazole A) sind z. B. Verbindungen der Formel



worin

- R^1 und R^2 unabhängig voneinander Alkyl, das gegebenenfalls mit einem oder mehreren Halogenatomen substituiert ist, X einen zweibindigen Rest aus der Reihe $C=Y$, $-N(R^4)-C(=Y)-$, CH_2 , R^3 und R^4 unabhängig voneinander Wasserstoff oder Alkyl, Y ein Sauerstoff oder Schwefelatom und

A Aryl oder Hetaryl, die gegebenenfalls durch 1 bis 3 Reste substituiert sind, die unabhängig voneinander aus der Reihe Halogen, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Alkoxy-carbonyl, Aminocarbonylamino, Mono- und Dialkylamino, Cyano, Amino, Mono- und Dialkylaminocarbonyl ausgewählt sind, bedeuten.

[0012] Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), worin R^1 und R^2 unabhängig voneinander gegebenenfalls Halogen-substituiertes C_1 - C_8 -Alkyl,

X einen zweibindigen Rest aus der Reihe $C=Y$ und CH_2 ,

R^3 und R^4 unabhängig voneinander Wasserstoff oder gegebenenfalls Halogensubstituiertes C_1 - C_6 -Alkyl,

Y ein Sauerstoff oder Schwefelatom und

A Phenyl, Pyridyl oder Pyrimidyl, die gegebenenfalls durch 1 bis 3 Reste aus der Reihe Halogen, C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, C_1 - C_6 -Alkylthio, C_1 - C_6 -Alkoxy-carbonyl, Carbamoyl, Mono- C_1 - C_6 -alkylaminocarbonyl, Di- C_1 - C_6 -alkylaminocarbonyl, Cyano substituiert sind, bedeuten.

[0013] Insbesondere bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), worin

R^1 und R^2 unabhängig voneinander C_1 - C_6 -Alkyl oder Trifluormethyl,

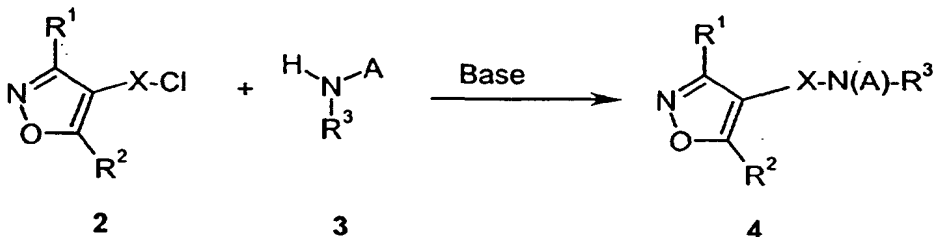
X $C=Y$,

R^3 und R^4 unabhängig voneinander Wasserstoff oder C_1 - C_6 -Alkyl, vorzugsweise Wasserstoff oder Methyl,

Y ein Sauerstoff oder Schwefelatom und

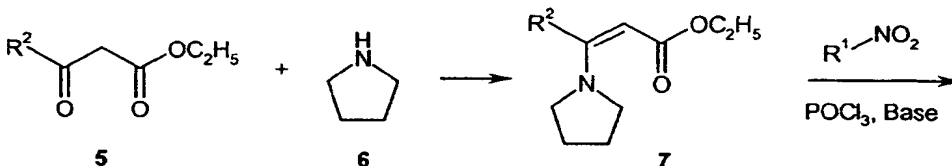
A ein- bis dreifach substituiertes, vorzugsweise 3,4- oder 3,5-disubstituiertes, Phenyl oder Pyridyl, deren Substituenten unabhängig voneinander aus der Reihe Alkyl, Halogen, CF_3 ausgewählt sind, insbesondere 3-Methyl-4-fluor- und 3-Chlor-4-fluor-phenyl, bedeuten.

[0014] Die Isoxazole A können aus dem entsprechenden Säurechlorid 2 durch Umsetzung mit einem Amin $HNAR^3$ hergestellt werden:

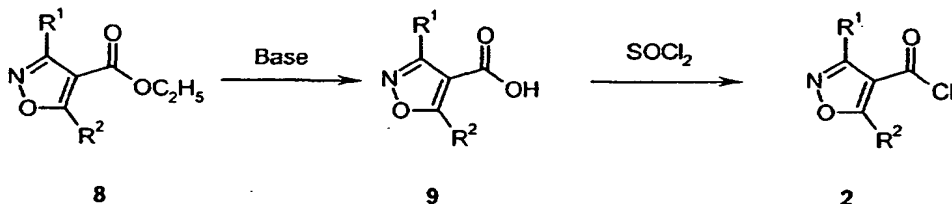


(Schema 1)

[0015] Die Synthese des heterocyclischen Bausteines 2 kann z. B. in Analogie zu G. Storck, J. E. McMurry, J. Am. Chem. Soc. 1967, 89, 5461 gemäß folgendem Schema erfolgen:



(Schema 2)



[0016] Dazu wird z. B. der Ketoester 5 mit Pyrrolidin 6 unter wasserentziehenden Bedingungen in den Enaminoester 7 überführt, welcher mit einer aliphatischen Nitroverbindung in Gegenwart von Base, wie z. B. Triethylamin, und einem wasserentziehenden Mittel wie Phenylisocyanat oder Phosphoroxychlorid zum Isoxazol 8 reagiert. Anschließend lässt sich der Ethylester z. B. mit wässriger Natronlauge spalten und die resultierende Säure 9 z. B. durch Behandeln mit Thionylchlorid in das Säurechlorid überführen.

[0017] Als Aminkomponente 3 können käufliche Aniline oder heterocyclische Amine verwendet werden.

[0018] Als Basen für die Reaktionen der Schemata 1 und 2 können im allgemeinen Natrium- oder Lithiumbistrimethylsilylamid; Alkalimetallhydroxide wie Natriumhydroxid, Lithiumhydroxid oder Kaliumhydroxid; Natriumhydrogencarbonat; Natriumhydrid; organische Tri- $(C_1$ - C_6)-alkylamine wie Triethylamin oder Diisopropylethylamin; Heterocyclen wie 1,4-Diazabicyclo[5,4,0]undec-7-en (DBU), Pyridin, Diaminopyridin, Methylpiperidin oder N-Methylmorpholin, eingesetzt werden.

[0019] Bevorzugte Basen für die Reaktionen des Schemas 1 umfassen organische Amine wie Triethylamin, Diisopropylethylamin oder N-Methylmorpholin, die auch Trägergebunden sein können, wie z. B. Morpholinomethyl-Polystyrol.

[0020] Bevorzugte Basen für die Reaktionen des Schemas 2 umfassen Lithiumhydroxid, Pyridin, Diisopropylethylamin und Triethylamin.

[0021] Zur Synthese der Thioamide (Formel I mit $Y=S$) können die Amide 4 mit Lawesson-Reagenz (=2,4-Bis-(4-methoxyphenyl)-1,3,2,4-dithiaphosphetan-2,4-disulfid; vgl. R. Shabana et al., Tetrahedron 1980 (36), 3047-3051) behandelt werden; die Reaktion kann in Toluol bei erhöhter Temperatur erfolgen.

[0022] Zur Synthese der Harnstoffe $[X=N(R^4)-C(=Y)-]$ kann z. B. 3-Amino-2,5-dimethylisoxazol als Ausgangsmaterial eingesetzt werden (A. Pascual, Helv. Chim. Acta 1989 (72), 556-569), das nach Überführung in das Carbamoylchlorid in analoger Weise mit Aminen $HNAR^3$ umgesetzt wird.

[0023] Die Amine ($X=CH_2$) sind aus den korrespondierenden, im Schema 1 beschriebenen Carbonsäureamiden durch Reduktion z. B. mit Boran-dimethylsulfid-Komplex zugänglich (J. March, Advanced Organic Chemistry, 4. Aufl., New York 1992, S. 1212).

[0024] Die Reaktionen der Schemata 1 und 2 können in inerten organischen Lösungsmitteln durchgeführt werden. Diese umfassen gesättigte lineare, verzweigte und cyclische Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, Alkohole wie Methanol, Ethanol oder iso-Propanol, Ether wie Diethylether, 1,4-Dioxan oder Tetrahydrofuran, Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Chloroform, Tetrachlormethan, 1,2-Dichlorethan, Trichlorethan oder Tetrachlorethan, aromatische Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol oder Xylol, dipolare aprotische Lösungsmittel wie Nitromethan, Dimethylformamid oder Acetonitril, oder deren Mischungen. Besonders bevorzugt sind Dichlormethan, Chloroform, 1,2-Dichlorethan, Toluol, Ethanol und Dimethylformamid.

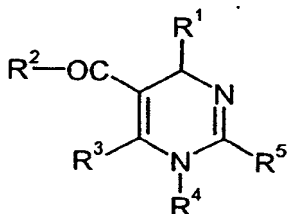
[0025] Bevorzugte Lösungsmittel für die Reaktionen des Schemas 1 umfassen chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Chloroform, 1,2-Dichlormethan und Ether wie Tetrahydrofuran. Die Reaktionen des Schemas 2 werden bevorzugt in aromatischen Kohlenwasserstoffen wie Toluol, chlorierten Kohlenwasserstoffen wie Dichlormethan, Chloroform, 1,2-Dichlormethan, Ethern wie Tetrahydrofuran oder Alkanolen wie Ethanol durchgeführt.

[0026] Die Reaktionen der Schemata 1 und 2 werden im allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0 bis 150, vorzugsweise von 0 bis 90°C durchgeführt. Die Umsetzungen können bei normalem, erhöhtem oder vermindertem Druck durchgeführt werden (z. B. 0,5 bis 5 bar); im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

[0027] HBV-DNA- bzw. HBV-core-Protein-Inhibitoren B (i) sind solche nicht-nukleosidischen Hemmstoffe, die intra- und extrazellulär die HBV-DNA hemmen und in der Zelle die Halbwertszeit des HBV-core-Proteins mindestens halbieren.

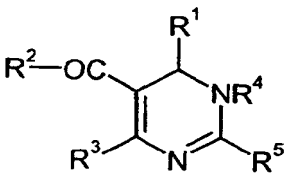
[0028] Bevorzugte HBV-core-Protein-Inhibitoren B (i) sind z. B. Dihydropyrimidine, wie sie vorzugsweise in den DE-OS 198 17 264 (= WO 99/54326), 198 17 265 (= WO 99/54312) und 198 17 262 (= WO 99/54329) beschrieben sind.

[0029] Bevorzugte Dihydropyrimidine B (i) entsprechen beispielsweise der Formel



(II)

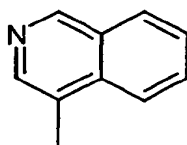
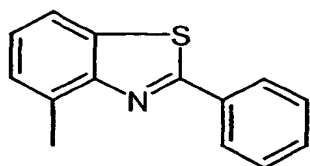
bzw. deren isomerer Form



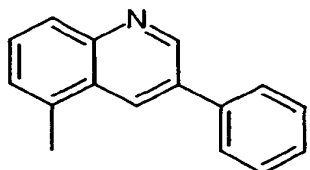
(IIa),

und deren Salzen, worin

R^1 Phenyl, Furyl, Thienyl, Triazolyl, Pyridyl, Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen oder Reste der Formeln



oder



bedeutet, wobei die oben aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls einfach oder mehrfach, gleich oder verschieden durch Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Cyano, Trifluormethoxy, Carboxyl, Hydroxyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl und C₁-C₆-Alkyl, substituiert sind, wobei der Alkylrest seinerseits durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder Halogen substituiert sein kann, und die aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls durch -S-R⁶, -NR⁷R⁸, -CO-NR⁹R¹⁰, -SO₂-CF₃ und -A-CH₂-R¹¹ substituiert sind,

worin

R⁶ gegebenenfalls Halogen-substituiertes Phenyl,

R⁷ bis R¹⁰ unabhängig voneinander Wasserstoff, Phenyl, Hydroxy-substituiertes Phenyl, Hydroxy, C₁-C₆-Acyl oder C₁-C₆-Alkyl, wobei der Alkylrest seinerseits durch Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl, Phenyl oder Hydroxy-substituiertes Phenyl substituiert sein kann,

A einen Rest -O-, -S-, -SO- oder -SO₂-,

R¹¹ Phenyl, das gegebenenfalls ein- bis mehrfach, gleich oder verschieden durch Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Nitro, Trifluormethyl, C₁-C₆-Alkyl und C₁-C₆-Alkoxy, substituiert ist,

bedeuten,

R² einen Rest der Formeln -XR¹² oder -NR¹³R¹⁴,

worin

X eine Einfachbindung oder Sauerstoff,

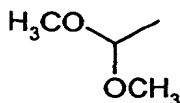
R¹² Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes C₁-C₆-Alkoxycarbonyl, einen geradkettigen, verzweigten oder cyclischen, gesättigten oder ungesättigten C₁-C₈-Kohlenwasserstoffrest, der gegebenenfalls ein oder zwei gleiche oder verschiedene Heterokettenglieder aus der Gruppe -O-, -CO-, -NH-, -N-(C₁-C₄-Alkyl)-, -S- oder -SO₂- enthält und der gegebenenfalls durch Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, Aralkyl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, Heteroaryl oder eine Gruppe der Formel -NR¹⁵R¹⁶ substituiert ist,

worin

R¹⁵ und R¹⁶ unabhängig voneinander Wasserstoff, Benzyl oder C₁-C₆-Alkyl bedeuten,

R¹³ und R¹⁴ unabhängig voneinander Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

R³ Wasserstoff, Amino oder einen Rest der Formel



oder

Formyl, Cyano, Hydroxy-substituiertes C₁-C₆-Alkylthio, Trifluormethyl oder Pyridyl oder

einen geradkettigen, verzweigten oder cyclischen, gesättigten oder ungesättigten Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden durch Aryloxy mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, Azido, Halogen, Cyano, Hydroxy, Carboxyl, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl, einen 5- bis 7gliedrigen heterocyclischen Ring, C₁-C₆-Alkylthio oder C₁-C₆-Alkoxy (wobei der Alkylthio- bzw. Alkoxyrest seinerseits durch Azido, Amino, Hydroxyl substituiert sein kann) und/oder durch die Gruppe -(CO)_a-NR¹⁷R¹⁸ substituiert ist,

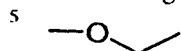
worin a Null oder 1 bedeutet,

R¹⁷ und R¹⁸ unabhängig voneinander Wasserstoff oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, Aralkyl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder C₁-C₆-Alkyl bedeuten, die gegebenenfalls durch C₁-C₆-Alkoxycarbonyl, Amino, Hydroxyl, Phenyl oder Benzyl substituiert sind, wobei Phenyl und Benzyl gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden durch Hydroxy, Carboxyl, C₁-C₆-Alkyl oder C₁-C₆-Alkoxy substituiert sind und/oder C₁-C₆-Alkyl gegebenenfalls durch -NH-CO-CH₃ oder -NH-CO-CF₃ substituiert ist,

oder

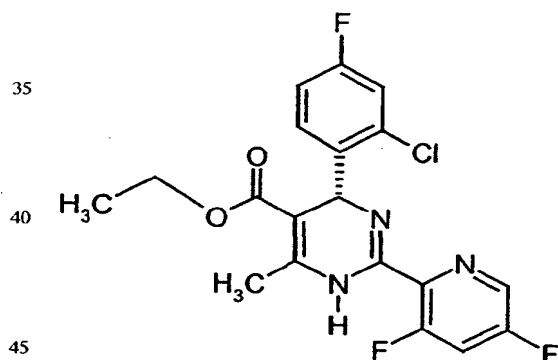
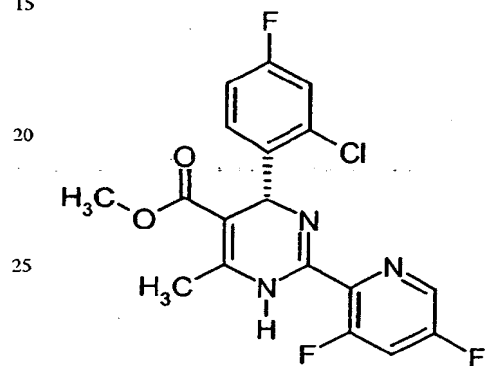
R¹⁷ und R¹⁸ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an dem sie stehen, einen Morpholinyl-, Piperidinyl- oder Pyrrolidinylring bedeuten,

oder
 R^3 gegebenenfalls Methoxy-substituiertes Phenyl
 oder
 R^2 und R^3 gemeinsam einen Rest der Formel



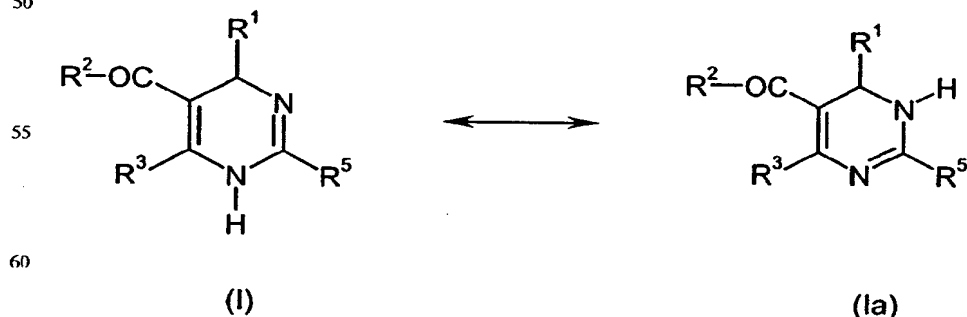
R^4 Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl, C_2 - C_4 -Alkenyl, Benzoyl oder Acyl mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise Wasserstoff, Methyl, Benzoyl oder C_2 - C_6 -Acyl, und
 10 R^5 Pyridyl, Pyrimidyl oder Pyrazinyl, die jeweils bis zu 3fach, gleich oder verschieden durch Halogen, Hydroxy, Cyano, Trifluormethyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkylthio, Carbalkoxy, C_1 - C_6 -Acyloxy, Amino, Nitro, Mono- oder Di- C_1 - C_6 -alkylamino substituiert sein können, bedeuten.

15 [0030] Ganz besonders bevorzugte Dihydropyrimidine B sind die folgenden Verbindungen:



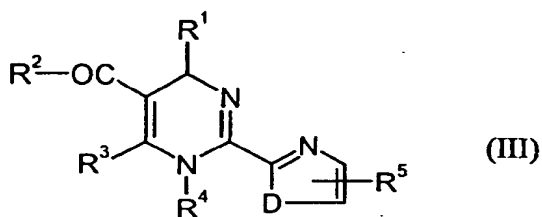
ihre isomeren Formen und ihre Salze.

40 [0031] Die Verbindungen II bzw. IIa schließen die Isomeren der Formeln (II) und (IIa) sowie deren Mischungen ein. Wenn R^4 Wasserstoff ist, liegen die Isomeren (II) und (IIa) im tautomeren Gleichgewicht vor:

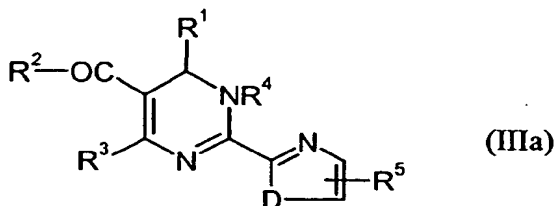


[0032] Die obigen Dihydropyrimidine II bzw. IIa und verschiedene Verfahren zu ihrer Herstellung sind aus den DE-OS 198 17 264 (= WO 99/54326) und 198 17 265 (= WO 99/54312) bekannt.

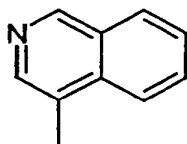
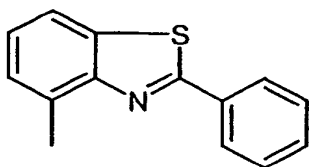
65 [0033] Weitere bevorzugte Dihydropyrimidine B (i) entsprechen der Formel



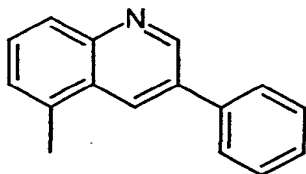
bzw. deren isomerer Form



und/oder deren Salzen, worin

R¹ Phenyl, Furyl, Thienyl, Pyridyl, Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formeln

oder



bedeutet, wobei die oben aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls einfach oder mehrfach, gleich oder verschieden durch Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Cyano, Trifluormethoxy, Carboxyl, Hydroxyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl und C₁-C₆-Alkyl, substituiert sind, wobei der Alkylrest seinerseits durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder Halogen substituiert sein kann, und/oder die aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls durch Gruppen der Formeln -S-R⁶, -NR⁷R⁸, -CO-NR⁹R¹⁰, -SO₂-CF₃ und -A-CH₂-R¹¹ substituiert sind,

worin

R⁶ gegebenenfalls Halogen-substituiertes Phenyl,R⁷ bis R¹⁰ unabhängig voneinander Wasserstoff, Phenyl, Hydroxy-substituiertes Phenyl, Hydroxy, C₁-C₆-Acyl oder C₁-C₆-Alkyl, wobei der Alkylrest seinerseits durch Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl, Phenyl oder Hydroxy-substituiertes Phenyl substituiert sein kann,A einen Rest -O-, -S-, -SO- oder -SO₂-,R¹¹ Phenyl, das gegebenenfalls ein- bis mehrfach, gleich oder verschieden durch Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Nitro, Trifluormethyl, C₁-C₆-Alkyl und C₁-C₆-Alkoxy, substituiert ist,

bedeuten,

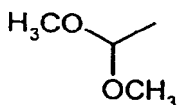
R² einen Rest der Formeln -OR¹² oder -NR¹³R¹⁴,

worin

R¹² Wasserstoff, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl oder einen geradkettigen, verzweigten oder cyclischen, gesättigten oder ungesättigten C₁-C₈-Kohlenwasserstoffrest, der gegebenenfalls ein oder zwei gleiche oder verschiedene Heterokettenglieder aus der Gruppe -O-, -CO-, -NH-, -N-(C₁-C₄-Alkyl)-, -S- und -SO₂- enthält und der gegebenenfalls durch Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder Alkyl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, Heteroaryl oder eine Gruppe der Formel -NR¹⁵R¹⁶ substituiert ist,

worin

R¹⁵ und R¹⁶ unabhängig voneinander Wasserstoff, Benzyl oder C₁-C₆-Alkyl bedeuten,R¹³ und R¹⁴ unabhängig voneinander Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,R³ Wasserstoff, Amino oder einen Rest der Formel



- 5 oder Formyl, Cyano, Hydroxy-substituiertes C₁-C₄-Alkylthio, Trifluormethyl oder einen geradkettigen, verzweigten oder cyclischen, gesättigten oder ungesättigten Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden durch Aryloxy mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, Azido, Cyano, Hydroxy, Carboxyl, C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl, einen 5- bis 7gliedrigen heterocyclischen Ring, C₁-C₆-Alkylthio oder C₁-C₆-Alkoxy (wobei der Alkylthio- bzw. Alkoxyrest seinerseits durch Hydroxy, Carboxyl, C₁-C₆-Alkyl oder C₁-C₆-Alkoxy substituiert sind und/oder C₁-C₆-Alkyl gegebenenfalls durch -NH-CO-CH₃ oder -NH-CO-CF₃ substituiert ist, worin
- 10 a Null oder 1 bedeutet, R¹⁷ und R¹⁸ unabhängig voneinander Wasserstoff oder Aryl, Aralkyl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder C₁-C₆-Alkyl bedeuten, die gegebenenfalls durch C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl, Amino, Hydroxyl, Phenyl oder Benzyl substituiert sind, wobei Phenyl und Benzyl gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden durch Hydroxy, Carboxyl, C₁-C₆-Alkyl oder C₁-C₆-Alkoxy substituiert sind und/oder C₁-C₆-Alkyl gegebenenfalls durch -NH-CO-CH₃ oder -NH-CO-CF₃ substituiert ist, oder
- 20 R¹⁷ und R¹⁸ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an dem sie stehen, einen Morpholinyl-, Piperidinyl- oder Pyrrolidinyl-ring bedeuten, D ein Sauerstoff oder Schwefelatom und R⁵ Wasserstoff, Halogen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten.
- 25 **[0034]** Die Verbindungen III bzw. IIIa können in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere) oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Verbindungen III bzw. IIIa umfassen also sowohl die Enantiomeren als auch die Diastereomeren sowie deren jeweiligen Mischungen. Die Racemformen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen.
- 30 **[0035]** Die Dihydropyrimidine III bzw. IIIa, welche in 2-Stellung einen gegebenenfalls substituierten Oxazolyl- oder Thiazolylrest enthalten, und verschiedene Verfahren zu ihrer Herstellung sind aus der DE-OS 198 17 262 (= WO 99/54329) bekannt.
- [0036]** Alkyl per se und die Alkylteile in Mono- und Dialkylamino sowie in Mono- und Dialkylaminocarbonyl stehen im Rahmen der Erfindung für einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 8, vorzugsweise 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, wie z. B. Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, tert.-Butyl, n-Pentyl, n-Hexyl, 2-Ethylhexyl oder n-Octyl.
- 35 **[0037]** Alkenyl steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkenylrest mit 2 bis 6, vorzugsweise 3 bis 5 Kohlenstoffatomen, wie z. B. Ethenyl, Propenyl, Isopropenyl, tert.-Butenyl, n-Pentenyl und n-Hexenyl.
- [0038]** Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen steht im Rahmen der Erfindung für Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclobutyl, Cyclohexyl, vorzugsweise Cyclopentyl und Cyclohexyl.
- 40 **[0039]** Acyl steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Acylrest mit 1 bis 6, vorzugsweise 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wie z. B. Acetyl und Propionyl.
- [0040]** Alkoxy steht im Rahmen der Erfindung für einen linearen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6, vorzugsweise 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wie z. B. Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, tert.-Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy.
- 45 **[0041]** Alkylthio steht im Rahmen der Erfindung für einen linearen oder verzweigten Alkylthioest mit 1 bis 6, vorzugsweise 1 bis 4, Kohlenstoffatomen, wie beispielsweise Methylthio, Ethylthio und Propylthio.
- [0042]** Alkoxy-carbonyl steht im Rahmen der Erfindung für einen linearen oder verzweigten Alkoxy-carbonylrest mit 1 bis 6, vorzugsweise 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wie z. B. Methoxy-carbonyl, Ethoxy-carbonyl, Propoxy-carbonyl, Isopropoxy-carbonyl, tert.-Butoxy-carbonyl, n-Pentoxycarbonyl und n-Hexoxycarbonyl.
- 50 **[0043]** Aralkyl steht im Rahmen der Erfindung für Aralkyl mit vorzugsweise 6 bis 10, insbesondere 6 Kohlenstoffatomen im Arylteil (vorzugsweise Phenyl oder Naphthyl, insbesondere Phenyl) und vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, wobei der Alkylteil linear oder verzweigt sein kann. Bevorzugte Aralkylreste sind Benzyl und Phenethyl.
- 55 **[0044]** Aryl steht im allgemeinen für einen aromatischen Rest mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise Phenyl und Naphthyl.
- [0045]** Heteroaryl steht im Rahmen der Erfindung für 5- bis 7gliedrige Ringe mit vorzugsweise 1 bis 3, insbesondere 1 oder 2 gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff. Bevorzugte Beispiele umfassen Furyl, Thiophenyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, 1.2.3- und 1.2.4-Triazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, 1.2.3-, 1.3.4-, 1.2.4- und 1.2.5-Oxadiazolyl, Pyrrolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, 1.3.5-, 1.2.4- und 1.2.3-Triazinyl, 1.2.4-, 1.3.2-, 1.3.6- und 1.2.6-Oxazinyl, insbesondere Pyridyl und Pyrimidyl.
- 60 **[0046]** Halogen steht im Rahmen der Erfindung für Fluor, Chlor, Brom oder Iod.
- [0047]** Bevorzugtes halogeniertes Alkyl ist Trifluormethyl.
- [0048]** Die Verbindungen II bzw. IIa und III bzw. IIIa können auch als Salze vorliegen. Im Rahmen der Erfindung sind physiologisch unbedenkliche Salze bevorzugt.
- 65 **[0049]** Physiologisch unbedenkliche Salze können Salze der Verbindungen II bzw. IIa und III bzw. IIIa mit anorganischen oder organischen Säuren sein. Bevorzugt werden Salze anorganischer Säuren, wie beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure oder Schwefelsäure, oder Salze organischer Carbon- oder Sulfonsäuren, wie bei-

spielsweise Essigsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Milchsäure, Benzoesäure, oder Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Phenylsulfonsäure, Toluolsulfonsäure oder Naphthalindisulfonsäure.

[0050] Physiologisch unbedenkliche Salze können ebenso Metall- oder Ammoniumsalze der Verbindungen II bzw. IIa und III bzw. IIIa sein. Besonders bevorzugt sind z. B. Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumsalze sowie Ammoniumsalze, die von Ammoniak oder organischen Aminen, wie beispielsweise Ethylamin, Di- bzw. Triethylamin, Di- bzw. Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Arginin, Lysin, Ethylendiamin oder 2-Phenylethylamin, abgeleitet sind.

[0051] Weiterer Gegenstand der Erfindung sind Kombinationen

- A) mindestens eines Isoxazols,
- B) mindestens (i) eines Dihydropyrimidins und/oder (ii) eines HBV-Polymerase-Inhibitors und gegebenenfalls
- C) mindestens eines Immunmodulators.

[0052] Als HBV-Polymerase-Inhibitoren B (ii) im Sinne der Erfindung werden solche Stoffe bezeichnet, die endogenen Polymerase-Assay, das von Ph. A. Furman et al. in Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Vol. 36 (No. 12), 2688 (1992) publiziert worden ist, zu einer Hemmung der Bildung eines HBV-DNA-Doppelstranges derart führen, dass sich maximal 50% der Aktivität des Nullwerts ergeben:

Bevorzugte HBV-Polymerase-Inhibitoren B(ii) umfassen beispielsweise

3-TC = Lamivudin =

4-Amino-1-[(2R-cis)-2-(hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]-pyrimidin-2(1H)-on, vgl. EP-PS 382 526 (= US-PS 5 047 407) und WO 91/11186 (= US-PS 5 204 466);

Adefovir Dipivoxil =

9-[2-[[Bis](Pivaloyloxy)-methoxy]-phosphinyl]-methoxy-ethyl]-adenin, vgl. EP-PS 481 214 (= US-PS 5 663 159 und 5 792 756), US-PS 4 724 233 und 4 808 716;

BMS 200 475 =

[1S-(1,α,3,α,4,β)]-2-Amino-1,9-dihydro-9-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)-2-methylen-cyclopentyl]-6H-purin-6-on, vgl. EP-PS 481 754 (= US-PS 5 206 244 und 5 340 816), WO 98/09964 und 99/41275;

Abacavir =

(1R-cis)-4-[2-Amino-6-(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclopenten-1-methanol, vgl. EP-PS 349 242 (= US-PS 5 049 671) und EP-PS 434 450 (= US-PS 5 034 394);

FTC =

(2R-cis)-4-Amino-5-fluor-1-[2-(hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]-pyrimidin-2(1H)-on, vgl. WO 92/14743 (= US-PS 5 204 466, 5 210 085, 5 539 116, 5 700 937, 5 728 575, 5 814 639, 5 827 727, 5 852 027, 5 892 025, 5 914 331, 5 914 400) und WO 92/18517;

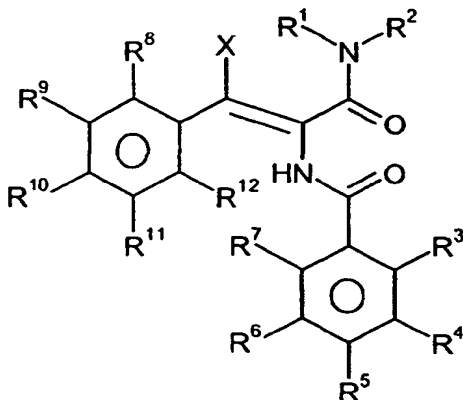
β-L-FTDC =

5-(6-Amino-2-fluor-9H-purin-9-yl)-tetrahydro-2-furanmethanol, vgl. WO 94/27616 (= US-PS 5 627 160, 5 561 120, 5 631 239 und 5 830 881);

L-PMATU = 1-(2-Deoxy-2-fluor-β-L-arabinofuranosyl)-5-methyl-pyrimidin-2,4(1H, 3H)-dion, vgl. WO 99/05157, WO 99/05158 und US-PS 5 753 789.

[0053] Eine weitere bevorzugte Ausführungsform der Erfindung betrifft Kombinationen von A) obigen Isoxazolen (I) und B) (ii) Lamivudin.

[0054] Andere bevorzugte HBV-antivirale Mittel B umfassen z. B. Phenylpropenamide der Formel



worin

R¹ und R² unabhängig voneinander C₁-C₄-Alkyl bedeuten oder zusammen mit dem Stickstoffatom, an dem sie stehen, einen Ring mit 5 bis 6 Ringatomen, die Kohlenstoff und/oder Sauerstoff umfassen, bilden,

R³-R¹² unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, C₁-C₄-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes C₁-C₄-Alkoxy, Nitro, Cyano oder Trifluormethyl,

R¹³ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₇-Acyl oder Aryl und

X Halogen oder gegebenenfalls substituiertes C₁-C₄-Alkyl

bedeuten,

und deren Salze.

[0055] Diese Phenylpropenamide und Verfahren zu ihrer Herstellung sind aus der WO 98/33501 bekannt, auf die hiermit zum Zwecke der Offenbarung Bezug genommen wird. AT-61 ist die Verbindung der obigen Formel, worin X Chlor, A 1-PiperidinyI und Y und Z jeweils Phenyl bedeuten.

[0056] Bevorzugte Immunmodulatoren C) umfassen beispielsweise sämtliche Interferone wie α -, β - und γ -Interferone, insbesondere auch α -2a- und α -2b-Interferone, Interleukine wie Interleukin-2, Polypeptide wie Thymosin- α -1 und Thymoctonan, Imidazochinolinderivate wie [®]Levamisole, Immunglobuline und therapeutische Vaccine.

[0057] Eine weitere bevorzugte Ausführungsform der Erfindung betrifft Kombinationen A) mindestens eines Isoxazols, B) (i) mindestens eines Dihydropyrimidins, (ii) Lamivudin und gegebenenfalls C) Interferon.

[0058] Zur vorliegenden Erfindung gehören pharmazeutische Zubereitungen, die neben nicht-toxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen eine oder mehrere erfindungsgemäße Kombinationen enthalten oder die aus einer erfindungsgemäßen Kombination bestehen, sowie Verfahren zur Herstellung dieser Zubereitungen.

[0059] Das Mengenverhältnis der Komponenten A, B und gegebenenfalls C der erfindungsgemäßen Kombinationen kann innerhalb weiter Grenzen schwanken; vorzugsweise beträgt es 5 bis 1000 mg A/5 bis 500 mg B, insbesondere 10 bis 500 mg A/20 bis 400 mg B und weiterhin 5 bis 1000 mg A/5 bis 500 mg B und/oder 1 bis 10 Millionen I.E. (internationale Einheiten) C.

[0060] Die gegebenenfalls mitzuverwendende Komponente C kann in Mengen von vorzugsweise insbesondere 2 bis 7 Millionen I.E. etwa dreimal wöchentlich über einen Zeitraum bis zu einem Jahr angewandt werden.

[0061] Die erfindungsgemäßen Kombinationen sollen in den oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen im allgemeinen in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 99,5, vorzugsweise etwa 0,5 bis 95, Gew.-% der Gesamtmischung vorhanden sein.

[0062] Die oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen können außer den erfindungsgemäßen Kombinationen auch weitere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

[0063] Die Herstellung der oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen kann in üblicher Weise nach bekannten Methoden erfolgen, z. B. durch Mischen des Wirkstoffs oder der Wirkstoffe mit dem oder den Trägerstoffen.

[0064] Im allgemeinen hat es sich sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin als vorteilhaft erwiesen, die erfindungsgemäßen Kombinationen in Gesamtmengen von etwa 0,5 bis etwa 500, vorzugsweise 1 bis 100 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben, zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse zu verabreichen. Eine Einzelgabe enthält den Wirkstoff oder die Wirkstoffe vorzugsweise in Mengen von etwa 1 bis etwa 80, insbesondere 1 bis 30 mg/kg Körpergewicht. Es kann jedoch erforderlich sein, von den genannten Dosierungen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von der Art und dem Körpergewicht des zu behandelnden Objekts, der Art und der Schwere der Erkrankung, der Art der Zubereitung und der Applikation des Arzneimittels sowie dem Zeitraum bzw. Intervall, innerhalb welchem die Verabreichung erfolgt.

[0065] Die Indikationsgebiete für die erfindungsgemäßen Kombinationen umfassen:

1. die Behandlung von akuten und chronischen Virusinfektionen, die zu einer infektiösen Hepatitis führen können, vorzugsweise die Behandlung von akuten und chronischen Hepatitis-B-Virus-Infektionen;
2. die Behandlung von akuten und chronischen HBV-Infektionen bei Koinfektion mit dem Hepatitis-Delta-Virus;
3. die Behandlung von akuten und chronischen HBV-Infektionen bei Koinfektion mit anderen Viren, wie z. B. HIV oder HCV, und
4. die prophylaktische/therapeutische Behandlung bei Transplantationen, wie z. B. Lebertransplantationen.

[0066] Weiterer Gegenstand der Erfindung sind daher die oben definierten Kombinationen zur Bekämpfung von Erkrankungen.

[0067] Weiterer Gegenstand der Erfindung sind Arzneimittel, enthaltend mindestens eine der oben definierten Kombinationen und gegebenenfalls weitere pharmazeutische Wirkstoffe.

[0068] Weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung der oben definierten Kombinationen zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und Prophylaxe der oben beschriebenen Erkrankungen, vorzugsweise von Viruserkrankungen, insbesondere von Hepatitis B.

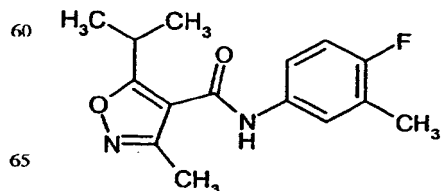
[0069] Die Prozentangaben der nachfolgenden Beispiele beziehen sich jeweils auf das Gewicht; Teile sind Gewichtsteile.

Beispiele

1. Herstellungsbeispiele

Beispiel 1

5-Isopropyl-3-methylisoxazol-4-carbonsäure-N-(4-fluor-3-methylphenyl)-amid



[0070] Eine Lösung von 10,97 g (69,3 mmol) Isobutyrylessigsäureethylester und 4,93 g (69,3 mmol) Pyrrolidin in

50 ml Toluol wird 3 Stunden in einer Wasserabscheideapparat zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wird das Toluol unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in einer Mischung aus 5,73 g (76,3 mmol) Nitroethan, 28 ml (201 mmol) Triethylamin und 120 ml Chloroform gelöst. Diese Lösung wird auf 5°C abgekühlt und tropfenweise mit einer Lösung von 11,7 g (76,3 mmol) Phosphoroxychlorid in 20 ml Chloroform versetzt. Nach beendeter Zugabe wird 15 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt und auf 100 ml Eiswasser gegossen. Die organische Phase wird abgetrennt, nacheinander mit 6 M Salzsäure, 5%iger Natronlauge, Wasser und gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Abdestillieren des Lösungsmittels und Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel Dichlormethan) ergeben 7,52 g (55%) 5-Isopropyl-3-methylisoxazol-4-carbonsäureethylester als farbloses Öl. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-D₆): 1,28 (d, 6H) ppm, 1,31 (t, 3H) ppm, 2,35 (s, 3H) ppm, 3,71 (Quint., 1H) ppm, 4,27 (q, 2H) ppm. [0071] Eine Mischung aus 7,5 g (38,0 mmol) des Esters, 70 ml Ethanol, 20 ml Wasser und 3,04 g (76,1 mmol) Natriumhydroxid wird 2 Stunden zum Rückfluss erwärmt. Nach Abkühlen wird der Hauptteil des Ethanols unter vermindertem Druck abdestilliert.

[0072] Die wässrige Phase wird mit konzentrierter Salzsäure angesäuert und dann mehrmals mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird mit Petrolether verrührt. Durch Abfiltrieren und Trocknen unter vermindertem Druck werden 5,13 g (80%) 5-Isopropyl-3-methylisoxazol-4-carbonsäure als farbloser Feststoff isoliert. ¹H-NMR (200 MHz, DMSO-D₆): 1,25 (d, 6H) ppm, 2,60 (s, 3H) ppm, 3,39 (Quint., 1H) ppm.

MS (DCI/NH₃): 170 [M+H]⁺.

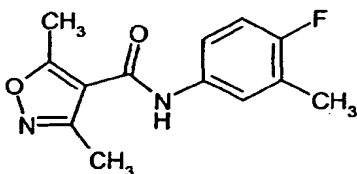
[0073] Zu 2 g (11,8 mmol) der beschriebenen Säure werden 7,03 g (59,1 mmol) Thionylchlorid gegeben. Es wird solange unter Rühren zum Rückfluss erwärmt, bis die Gasentwicklung aufhört (ca. 1 Stunde). Das Thionylchlorid wird unter vermindertem Druck entfernt und das resultierende Säurechlorid (braunes Öl) ohne Reinigung weiter umgesetzt.

[0074] Eine Mischung aus 56,3 mg (0,3 mmol) des Säurechlorids, 37,5 mg (0,3 mmol) 4-Fluor-3-methylanilin und 2,4 ml 1,2-Dichlorethan wird mit 124 mg Morpholinomethyl-Polystyrol (Belegung 3,69 mmol/g) versetzt und 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Harz wird abfiltriert und mit Dichlormethan gewaschen. Entfernen der flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck ergibt 80 mg (96%) 5-Isopropyl-3-methylisoxazol-4-carbonsäure-N-(4-fluor-3-methylphenyl)-amid als farbloser Feststoff.

LC-MS (C18 Säule, 50 × 2,1 mm, 3,5 µm; Gradient Acetonitril + 0,1% Ameisensäure [A], Wasser + 0,1% Ameisensäure [B]: bis 4 min A/B = 1 : 9, 4–6 min A/B = 9 : 1; Flussrate 0,5 ml/min. Ionisierung ESI positiv): Rt 4,3 min. m/z 276 [M]⁺.

Beispiel 2

3,5-Dimethylisoxazol-4-carbonsäure-N-(4-fluor-3-methylphenyl)-amid



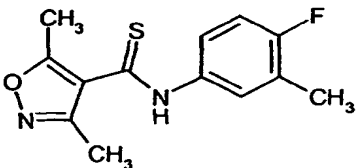
[0075] Eine Lösung von 2,53 g (18,8 mmol) 4-Fluor-3-methylanilin und 2,88 ml (20,7 mmol) Triethylamin in 30 ml Dichlormethan wird auf 0°C gekühlt und tropfenweise mit einer Lösung aus 3,0 g (18,8 mmol) 3,5-Dimethylisoxazol-carbonsäurechlorid in 10 ml Dichlormethan versetzt. Die Lösung wird 1 Stunde bei 0°C nachgerührt und anschließend nacheinander mit 1 M Salzsäure, gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck von den flüchtigen Bestandteilen befreit. Der verbleibende Rückstand wird an Kieselgel (Dichlormethan/Ethylacetat Gradient) chromatographiert. 3,5-Dimethylisoxazol-4-carbonsäure-N-(4-fluor-3-methylphenyl)-amid resultiert als farbloser Feststoff (4,0 g, 86%).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 2,51 (s, 3H) ppm, 2,67 (s, 3H) ppm, 6,97 (t, 1H) ppm, 7,23 (m, 1H) ppm, 7,41 (m, 1H) ppm.

MS (DCI/NH₃): 249 (M+H)⁺.

Beispiel 3

3,5-Dimethylisoxazol-4-carbonsäure-N-(4-fluor-3-methylphenyl)-thioamid



[0076] Eine Mischung aus 100 mg (0,40 mmol) 3,5-Dimethylisoxazol-4-carbonsäure-N-(4-fluor-3-methylphenyl)-amid, 80 mg (0,20 mmol) Lawesson-Reagenz und 5 ml Toluol wird 1 Stunde auf 90°C erwärmt. Nach Abdestillieren des Toluols unter vermindertem Druck wird an Kieselgel (Dichlormethan/Ethylacetat Gradient) chromatographiert. 3,5-Dimethylisoxazol-4-carbonsäure-N-(4-fluor-3-methylphenyl)-thioamid resultiert als farbloser Feststoff (106 mg, 100%).

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-D₆): 2,26 (s, 3H) ppm, 2,32 (s, 3H) ppm, 7,22 (t, 1H) ppm, 7,67 (m, 2H) ppm, 11,65 (s, br.

¹H) ppm.

MS (DCI/NH₃): 265 (M+H)⁺.

[0077] Die Verbindungen der nachstehenden Beispiele wurden analog den Beispielen 1 bis 3 synthetisiert.

5

LCMS-Methoden

Methode A:

10 C18 Säule, 150 × 2,1 mm, 5 µm; Gradient Acetonitril + 0,1% Ameisensäure [A], Wasser + 0,1% Ameisensäure [B]: bis 9 min A/B = 1 : 9, 9–10,1 min A/B = 9 : 1; Flussrate 0,5 ml/min. Ofentemperatur 40°C, UV-Detektion 210–350 nm, Ionisierung ESI positiv.

Methode B

15 C18 Säule, 50 × 2,1 mm, 3,5 µm; Gradient Acetonitril + 0,1% Ameisensäure [A], Wasser + 0,1% Ameisensäure [B]: bis 4 min A/B = 1 : 9, 4–6 min A/B = 9 : 1; Flussrate 0,5 ml/min; Ofentemperatur 40°C, UV-Detektion 208–400 nm, Ionisierung ESI positiv.

Methode C

20 C18 Säule, 150 × 2,1 mm, 5 µm; Gradient Acetonitril [A], 0,01 N Salzsäure [B], Wasser [C]: bis 4 min A/B/C = 10 : 45 : 45, 4–9 min A/B/C = 90 : 5 : 5; Flussrate 0,6 ml/min; Ofentemperatur 40°C, UV-Detektion 210 nm, Ionisierung ESI positiv.

25

30

35

40

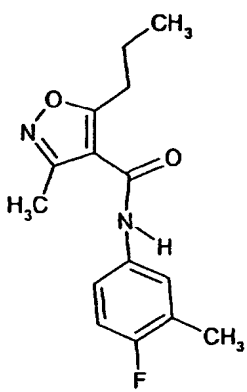
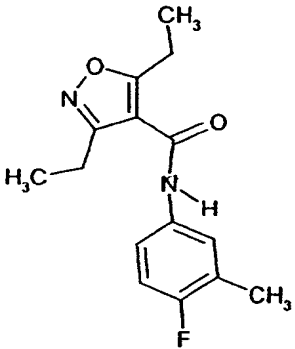
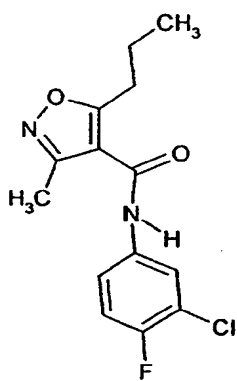
45

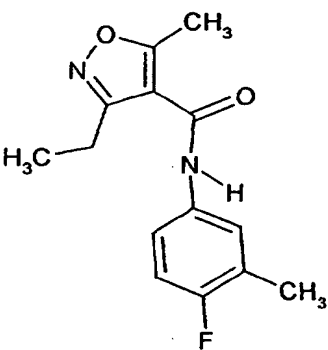
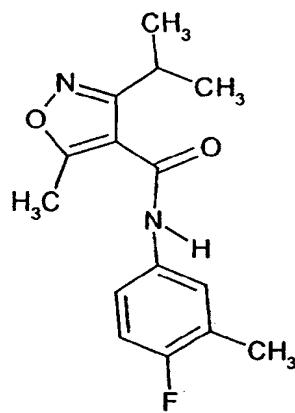
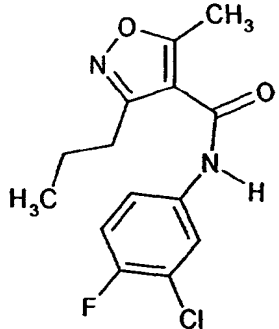
50

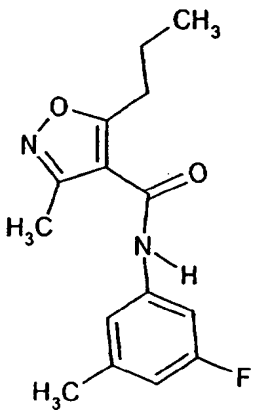
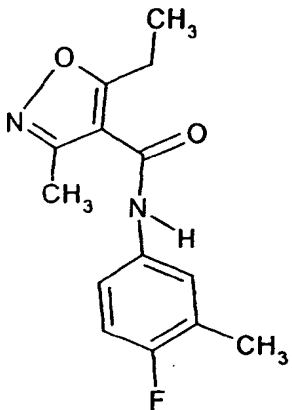
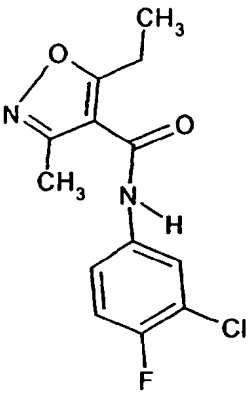
55

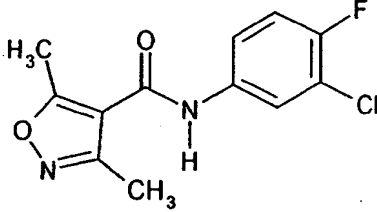
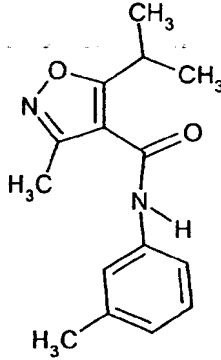
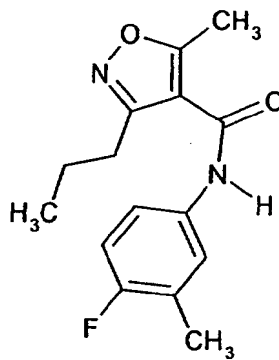
60

65

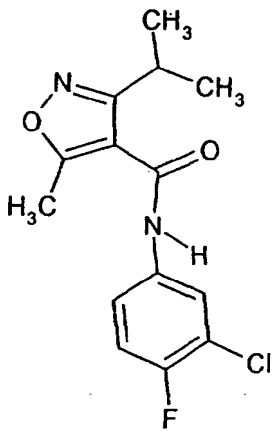
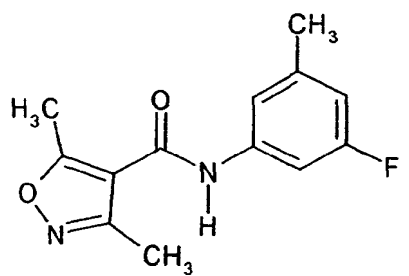
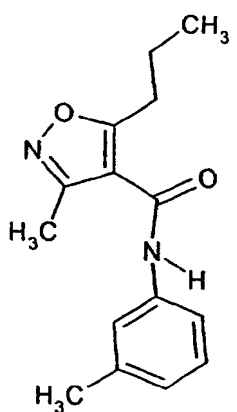
Beispiel	Struktur	Retentionszeit (min.)	HPLC-Methode	¹ H-NMR (200 MHz, DMSO)
4		7,05	A	
5		3,80	B	
6		7,32	A	

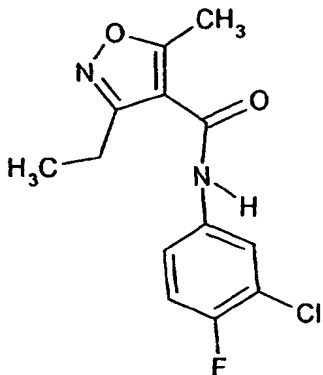
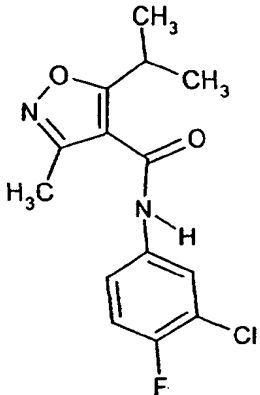
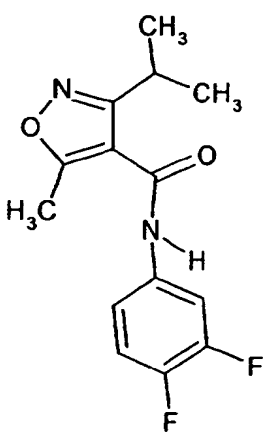
Beispiel	Struktur	Retentionszeit (min.)	HPLC-Methode	¹ H-NMR (200 MHz, DMSO)
7		3,35	B	
8		4,28	B	
9		4,10	B	

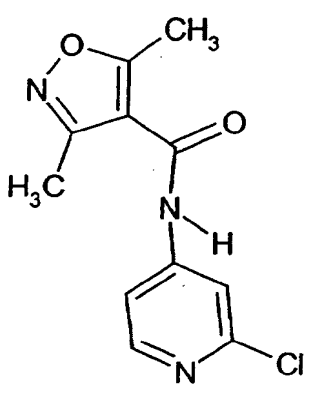
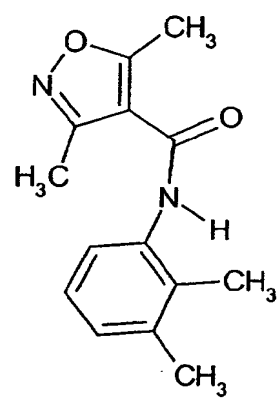
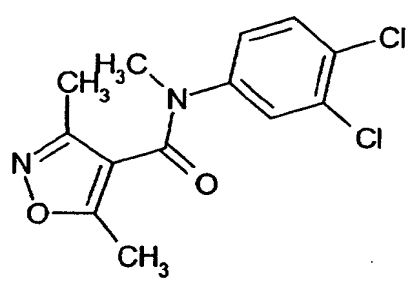
Beispiel	Struktur	Retentionszeit (min.)	HPLC-Methode	¹ H-NMR (200 MHz, DMSO)
10		7,21	A	
11		4,13	B	
12		4,31	B	

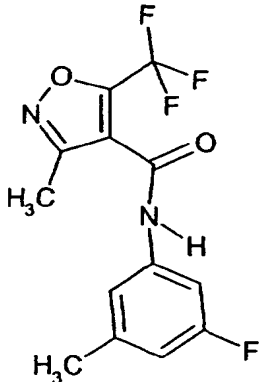
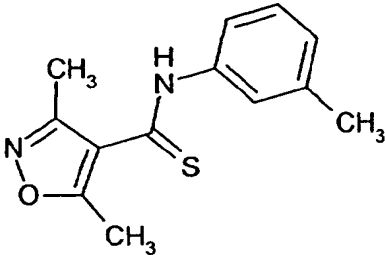
Beispiel	Struktur	Retentionszeit (min.)	HPLC-Methode	¹ H-NMR (200 MHz, DMSO)
13		5,48	C	
14		4,23	B	
15		3,77	B	

Beispiel	Struktur	Retentionszeit (min.)	HPLC-Methode	¹ H-NMR (200 MHz, DMSO)
16	 <chem>Cc1cc(F)ccc1NC(=O)c2cc(C)nn2C(F)(F)F</chem>	4,29	B	
17	 <chem>CC(C)C1=C(C(=O)Nc2cc(Cl)ccc2)C=C(C)N1</chem>	4,44	B	
18	 <chem>Cc1cc(F)ccc1NC(=O)c2cc(C)nn2C(C)C</chem>	4,42	B	

Beispiel	Struktur	Retentionszeit (min.)	HPLC-Methode	¹ H-NMR (200 MHz, DMSO)
19		4,47	B	
20		5,38	C	
21		6,97	A	

Beispiel	Struktur	Retentionszeit (min.)	HPLC-Methode	¹ H-NMR (200 MHz, DMSO)
22		3,69	B	
23		4,48	B	
24		4,28	B	

Beispiel	Struktur	Retentionszeit (min.)	HPLC-Methode	¹ H-NMR (200 MHz, DMSO)
25		4,27	B	
26		4,85	B	
27				2.11 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 7.23 (dd, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.73 (d, 1H).

Beispiel	Struktur	Retentionszeit (min.)	HPLC-Methode	¹ H-NMR (200 MHz, DMSO)
28		4,20	B	
29				2.32 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 7.11 (d, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.63 (m, 2H), 11.68 (s, br, 1H).

HBV in Zellkultur; Prüfung auf kombinatorische Wirksamkeit

[0078] Die antivirale Wirkung der erfindungsgemäßen Kombinationen wurde in Anlehnung an die von M. A. Seils et al., Proc. Natl. Acad. Sci. 84, 1005 1009 (1987) und B. E. Korba et al., Antiviral Research 19, 55 70 (1992) beschriebenen Methoden untersucht.

[0079] Die Tests der kombinatorischen Prüfung der Prüfsubstanzen wurde mittels Schachbrett-Titration durchgeführt.

[0080] Die antiviralen Tests wurden in 96 well Mikrotiterplatten durchgeführt. Die erste vertikale Reihe der Platte erhielt nur HepG2.2.15-Zellen in Wachstumsmedium. Sie diente als Viruskontrolle.

[0081] Stammlösungen der Testverbindungen (50 mM) wurden zunächst in DMSO gelöst; weitere Verdünnungen wurden in Wachstumsmedium hergestellt. Die übrigen Näpfe enthielten die erfindungsgemäßen Kombinationen oder deren Einzelkomponenten in den Testkonzentrationen von z. B. 5 µM bis 0,01 µM, ausgehend von A2 bis H11 der 96-well Mikrotiterplatte.

[0082] Stammlösungen der zu testenden Substanzen wurden auf separaten 96-well Platten vorbereitet und anschließend auf die Testplatte mit HepG2.2.15-Zellen zusammenpipettiert. Damit waren Testkonzentrationen im Bereich von ca. 10–50 fach ober- und unterhalb der IC-50 Konzentrationen abgedeckt.

[0083] Der Testansatz wurde 8 Tage bei 37° Celsius und 5% CO₂ (v/v) inkubiert. Am Tag 4 wurde das Medium durch frisches inhibitorhaltiges Medium ersetzt.

Zytotoxizitätsbestimmung

[0084] Vor der Ernte der Überstände/Zell-Lysate zur Bestimmung des antiviralen Effektes wurden die HepG2.2.1 S-Zellen lichtmikroskopisch oder mittels biochemischer Nachweisverfahren (z. B. Alamar-Blue-Färbung oder Trypanblau-Färbung) auf zytotoxische Veränderungen untersucht.

[0085] Substanzinduzierte zytotoxische oder zytostatische Veränderungen der HepG2.2.15-Zellen wurden z. B. lichtmikroskopisch als Änderungen der Zellmorphologie ermittelt. Derartige Substanzinduzierte Veränderungen der HepG2.2.15-Zellen im Vergleich zu unbehandelten Zellen wurden z. B. als Zellyse, Vakuolisierung oder veränderte Zellmorphologie sichtbar. 50% Zytotoxizität ("Tox.-50") bedeuten, dass 50% der Zellen eine der entsprechenden Zellkontrolle vergleichbare Morphologie aufweisen.

[0086] Die Verträglichkeit einiger erfindungsgemäßer Kombinationen wurde zusätzlich auf anderen Wirtszellen, wie

z. B. HeLa-Zellen, primären peripheren Blutzellen des Menschen oder transformierten Zelllinien wie H-9 Zellen, ausgetestet.

[0087] Es konnten keine Zell-zytotoxischen Veränderungen im Test-Konzentrationsbereich festgestellt werden.

5

Bestimmung der antiviralen Wirkung

[0088] Anschließend wurden die Überstände/Zell-Lysate geerntet und mittels vermindertem Druck auf mit Nylon-membran bespannte 96-Napf-Dot-Blot-Kammern (entsprechend den Herstellerangaben) gesogen.

[0089] In Kürze: Nach Transfer der Überstände oder Gesamtzell-Lysate auf die Nylon-Membran der Blot-Apparatur (s. o.) wurden die darin enthaltenen Nukleinsäuren denaturiert (1.5 M NaCl/0.5 N NaOH), neutralisiert (3 M NaCl/0.5 M Tris HCl, pH 7.5) und gewaschen (2 × SSC). Anschließend wurde die DNA durch Inkubation der Filter bei 120°C, 2–4 Stunden, an die Membran gebacken.

15

Hybridisierung der DNA

[0090] Der Nachweis der viralen DNA von den behandelten HepG2.2.15-Zellen auf den Nylonfiltern wurde in der Regel mit nichtradioaktiven, Digoxigenin-markierten Hepatitis-B-spezifischen DNA-Sonden durchgeführt, die jeweils nach Herstellerangabe mit Digoxigenin markiert, gereinigt und zur Hybridisierung eingesetzt wurden.

[0091] Kurz: Die Prähybridisierung und Hybridisierung erfolgten in 5 × SSC, 1 × Blockierungsreagenz, 0.1% N-Lauroylsarcosin, 0.02% SDS und 100 µg Sperma-DNA des Herings. Die Prähybridisierung erfolgte 30 Minuten bei 60°C, die spezifische Hybridisierung mit 20–40 ng/ml der digoxigeninierten, denaturierten HBV-spezifischen DNA (14 Stunden, 60°C). Anschließend wurden die Filter gewaschen.

Nachweis der HBV-DNA durch Digoxigenin-Antikörper

25

[0092] Der immunologische Nachweis der Digoxigenin-markierten DNA erfolgte nach Herstellerangaben.

[0093] Kurz: Die Filter wurden gewaschen und in einem Blockierungsreagenz (nach Herstellerangabe) prähybridisiert. Anschließend wurde mit einem Anti-DIG-Antikörper, der mit alkalischer Phosphatase gekoppelt war, 30 Minuten hybridisiert. Nach einem Waschschrift wurde das Substrat der alkalischen Phosphatase, CSPD, zugefügt, 5 Minuten mit den Filtern inkubiert, anschließend in Plastikfolie eingepackt und weitere 15 Minuten bei 37°C inkubiert. Die Chemilumineszenz der Hepatitis-B-spezifischen DNA-Signale wurde über eine Exposition der Filter mittels Biolumineszenz auf einem Röntgenfilm oder mit einem Lumi-Imager sichtbar gemacht (Inkubation je nach Signalstärke: ca. 2 Minuten bis ca. 2 Stunden) und der Grad der Schwärzung vermessen.

[0094] Die Hemmwerte wurden entsprechend den Cut-Off-Werten aus den internen Testkontrollen in %-Hemmwerte umgerechnet. Zur Analyse der synergistischen Wirksamkeit der Kombinationen wurden die Differenzwerte von errechneten und gemessenen Hemmwerten jeder Kombination ermittelt; vgl. Prichard et al., Antimicrob. Agents Chemother. 37, 540–545 (1993).

[0095] Die Behandlung von HBV mit den erfindungsgemäßen Kombinationen wirkt antiviral besser als die Einzelbehandlung; die Behandlung der Hepatitis-B-Virus produzierenden HepG2.2.15-Zellen mit den erfindungsgemäßen Kombinationen führte zu einer stärkeren Reduktion der intrazellulären viralen DNA; die Kombinationsbehandlung ist synergistisch wirksam.

Patentansprüche

45

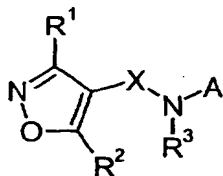
1. Kombinationen

- A) mindestens eines Isoxazols,
- B) mindestens eines von A verschiedenen HBV-antiviralen Wirkstoffs und gegebenenfalls
- C) mindestens eines Immunmodulators.

50

2. Kombinationen nach Anspruch 1, deren Isoxazol A der Formel

55



(I)

entspricht, worin

60

R¹ und R² unabhängig voneinander Alkyl, das gegebenenfalls mit einem oder mehreren Halogenatomen substituiert ist,

X einen zweibindigen Rest aus der Reihe C=Y, -N(R⁴)-C(=Y)-, CH₂,

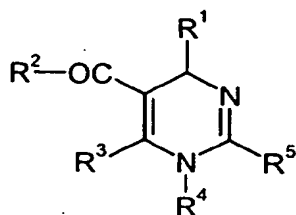
R³ und R⁴ unabhängig voneinander Wasserstoff oder Alkyl,

Y ein Sauerstoff oder Schwefelatom und

65

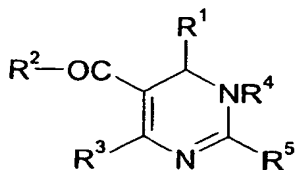
A Aryl oder Hetaryl, die gegebenenfalls durch 1 bis 3 Reste substituiert sind, die unabhängig voneinander aus der Reihe Halogen, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonylamino, Mono- und Dialkylamino, Cyano, Amino, Mono- und Dialkylaminocarbonyl ausgewählt sind, bedeuten.

3. Kombinationen nach Ansprüchen 1 und 2, deren Komponente B mindestens ein Dihydropyrimidin der Formel

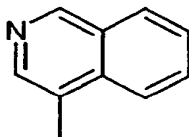
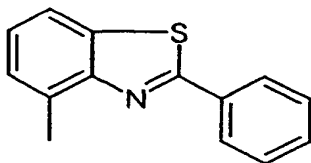


(II)

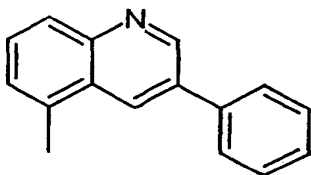
bzw. deren isomerer Form



(IIa),

und/oder deren Salze enthält,
worinR¹ Phenyl, Furyl, Thienyl, Triazolyl, Pyridyl, Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen oder Reste der Formeln

oder



bedeutet,

wobei die oben aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls einfach oder mehrfach, gleich oder verschieden durch Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Cyano, Trifluormethoxy, Carboxyl, Hydroxyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl und C₁-C₆-Alkyl, substituiert sind, wobei der Alkylrest seinerseits durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder Halogen substituiert sein kann, und die aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls durch -S-R⁶, -NR⁷R⁸, -CO-NR⁹R¹⁰, -SO₂-CF₃ und -A-CH₂-R¹¹ substituiert sind,

worin

R⁶ gegebenenfalls Halogen-substituiertes Phenyl,

R⁷ bis R¹⁰ unabhängig voneinander Wasserstoff, Phenyl, Hydroxy-substituiertes Phenyl, Hydroxy, C₁-C₆-Acyl oder C₁-C₆-Alkyl, wobei der Alkylrest seinerseits durch Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl, Phenyl oder Hydroxy-substituiertes Phenyl substituiert sein kann,

A einen Rest -O-, -S-, -SO- oder -SO₂-,

R¹¹ Phenyl, das gegebenenfalls ein- bis mehrfach, gleich oder verschieden durch Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Nitro, Trifluormethyl, C₁-C₆-Alkyl und C₁-C₆-Alkoxy, substituiert ist,

bedeuten,

R² einen Rest der Formeln -XR¹² oder -NR¹³R¹⁴,

worin

X eine Einfachbindung oder Sauerstoff,

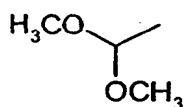
R¹² Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes C₁-C₆-Alkoxycarbonyl, einen geradkettigen, verzweigten oder cyclischen, gesättigten oder ungesättigten C₁-C₈-Kohlenwasserstoffrest, der gegebenenfalls ein oder zwei gleiche oder verschiedene Heterokettenglieder aus der Gruppe -O-, -CO-, -NH-, -N-(C₁-C₄-Alkyl)-, -S- oder -SO₂- enthält und der gegebenenfalls durch Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, Alkyl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, Heteroaryl oder eine Gruppe der Formel -NR¹⁵R¹⁶ substituiert ist,

worin

R¹⁵ und R¹⁶ unabhängig voneinander Wasserstoff, Benzyl oder C₁-C₆-Alkyl bedeuten,

R¹³ und R¹⁴ unabhängig voneinander Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

R³ Wasserstoff, Amino oder einen Rest der Formel



oder Formyl, Cyano, Hydroxy-substituiertes C₁-C₆-Alkylthio, Trifluormethyl oder Pyridyl oder einen geradkettigen, verzweigten oder cyclischen, gesättigten oder ungesättigten Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden durch Aryloxy mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, Azido, Halogen, Cyano, Hydroxy, Carboxyl, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl, einen 5- bis 7gliedrigen heterocyclischen Ring, C₁-C₆-Alkylthio oder C₁-C₆-Alkoxy (wobei der Alkylthio- bzw. Alkoxyrest seinerseits durch Azido, Amino, Hydroxyl substituiert sein kann) und/oder durch die Gruppe -(CO)_a-NR¹⁷R¹⁸ substituiert ist,

worin

a Null oder 1 bedeutet,

R¹⁷ und R¹⁸ unabhängig voneinander Wasserstoff oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, Aralkyl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder C₁-C₆-Alkyl bedeuten, die gegebenenfalls durch C₁-C₆-Alkoxycarbonyl, Amino, Hydroxyl, Phenyl oder Benzyl substituiert sind, wobei Phenyl und Benzyl gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden durch Hydroxy, Carboxyl, C₁-C₆-Alkyl oder C₁-C₆-Alkoxy substituiert sind und/oder C₁-C₆-Alkyl gegebenenfalls durch -NH-CO-CH₃ oder -NH-CO-CF₃ substituiert ist,

oder

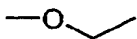
R¹⁷ und R¹⁸ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an dem sie stehen, einen Morpholinyl-, Piperidinyl- oder Pyrrolidinylring bedeuten,

oder

R³ gegebenenfalls Methoxy-substituiertes Phenyl

oder

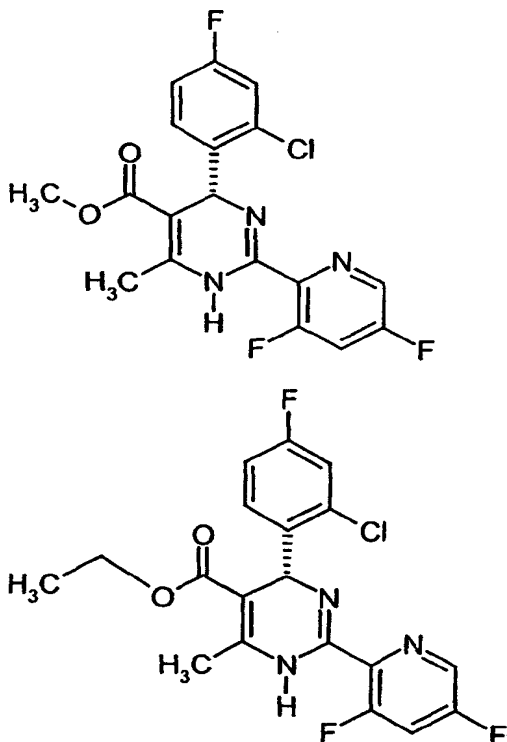
R² und R³ gemeinsam einen Rest der Formel



R⁴ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl, Benzoyl oder Acyl mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise Wasserstoff, Methyl, Benzoyl oder C₂-C₆-Acyl, und

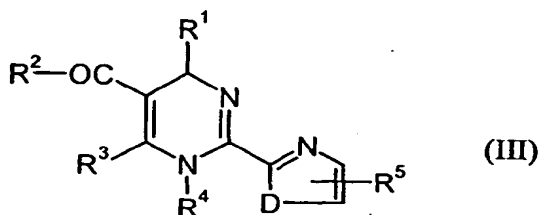
R⁵ Pyridyl, Pyrimidyl oder Pyrazinyl, die jeweils bis zu 3fach, gleich oder verschieden durch Halogen, Hydroxy, Cyano, Trifluormethyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkylthio, Carbalkoxy, C₁-C₆-Acyloxy, Amino, Nitro, Mono- oder Di-C₁-C₆-alkylamino substituiert sein können, bedeuten.

4. Kombinationen nach Anspruch 3, deren Komponente B mindestens eine Verbindung der Formeln

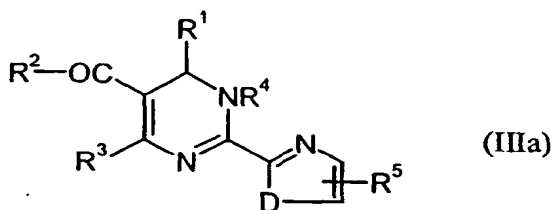


ihrer isomeren Formen und/oder ihrer Salze enthält.

5. Kombinationen nach Anspruch 3, deren Komponente B mindestens eine Verbindung der Formel

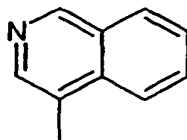
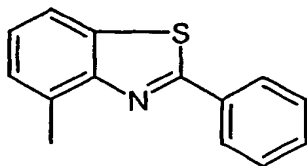


bzw. deren isomerer Form

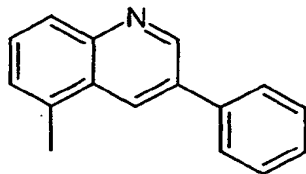


und/oder deren Salze enthält,
worin

R¹ Phenyl, Furyl, Thienyl, Pyridyl, Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formeln



oder



bedeutet,

wobei die oben aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls einfach oder mehrfach, gleich oder verschieden durch Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Cyano, Trifluormethoxy, Carboxyl, Hydroxyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl und C₁-C₆-Alkyl, substituiert sind, wobei der Alkylrest seinerseits durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder Halogen substituiert sein kann, und/oder die aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls durch Gruppen der Formeln -S-R⁶, -NR⁷R⁸, -CO-NR⁹R¹⁰, -SO₂-CF₃ und -A-CH₂-R¹¹ substituiert sind,

worin

R⁵ gegebenenfalls Halogen-substituiertes Phenyl,

R⁷ bis R¹⁰ unabhängig voneinander Wasserstoff, Phenyl, Hydroxy-substituiertes Phenyl, Hydroxy, C₁-C₆-Acyl oder C₁-C₆-Alkyl, wobei der Alkylrest seinerseits durch Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl, Phenyl oder Hydroxy-substituiertes Phenyl substituiert sein kann,

A einen Rest -O-, -S-, -SO- oder -SO₂-,

R¹¹ Phenyl, das gegebenenfalls ein- bis mehrfach, gleich oder verschieden durch Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Nitro, Trifluormethyl, C₁-C₆-Alkyl und C₁-C₆-Alkoxy, substituiert ist,

bedeuten,

R² einen Rest der Formeln -OR¹² oder -NR¹³R¹⁴,

worin

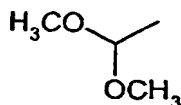
R¹² Wasserstoff, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl oder einen geradkettigen, verzweigten oder cyclischen, gesättigten oder ungesättigten C₁-C₈-Kohlenwasserstoffrest, der gegebenenfalls ein oder zwei gleiche oder verschiedene Heteroketenglieder aus der Gruppe -O-, -CO-, -NH-, -N-(C₁-C₄-Alkyl)-, -S- und -SO₂- enthält und der gegebenenfalls durch Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder Aralkyl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, Heteroaryl oder eine Gruppe der Formel -NR¹⁵R¹⁶ substituiert ist,

worin

R¹⁵ und R¹⁶ unabhängig voneinander Wasserstoff, Benzyl oder C₁-C₆-Alkyl bedeuten,

R¹³ und R¹⁴ unabhängig voneinander Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

R³ Wasserstoff, Amino oder einen Rest der Formel



oder Formyl, Cyano, Hydroxy-substituiertes C₁-C₄-Alkylthio, Trifluormethyl oder einen geradkettigen, verzweigten oder cyclischen, gesättigten oder ungesättigten Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden durch Aryloxy mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, Azido, Cyano, Hydroxy, Carboxyl, C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl, einen 5- bis 7gliedrigen heterocyclischen Ring, C₁-C₆-Alkylthio oder C₁-C₆-Alkoxy (wobei der Alkylthio- bzw. Alkoxyrest seinerseits durch Azido, Amino oder Hydroxyl substituiert sein kann) und/oder durch die Gruppe -(CO)_n-NR¹⁷R¹⁵ substituiert ist,

worin

a Null oder 1 bedeutet,

R¹⁷ und R¹⁸ unabhängig voneinander Wasserstoff oder Aryl, Aralkyl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder C₁-C₆-Alkyl bedeuten, die gegebenenfalls durch C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl, Amino, Hydroxyl, Phenyl oder Benzyl substituiert sind, wobei Phenyl und Benzyl gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden durch Hydroxy, Carboxyl, C₁-C₆-Alkyl oder C₁-C₆-Alkoxy substituiert sind und/oder C₁-C₆-Alkyl gegebenenfalls durch -NH-CO-CH₃ oder -NH-CO-CF₃ substituiert ist,

oder

R¹⁷ und R¹⁸ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an dem sie stehen, einen Morpholinyl-, Piperidinyl- oder Pyrrolidinylring bedeuten,

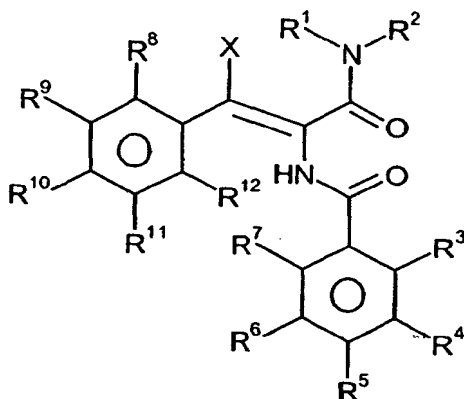
D ein Sauerstoff oder Schwefelatom und

R⁵ Wasserstoff, Halogen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten.

6. Kombinationen nach Ansprüchen 1 bis 5, deren Komponente B mindestens einen HBV-Polymerase-Inhibitor enthält.

7. Kombinationen nach Ansprüchen 1 bis 5, deren Komponente B Lamivudin enthält.

8. Kombinationen nach Ansprüchen 1 bis 5, deren Komponente B mindestens eine Verbindung der Formel



und/oder deren Salze enthält, worin

R¹ und R² unabhängig voneinander C₁-C₄-Alkyl bedeuten oder zusammen mit dem Stickstoffatom, an dem sie stehen, einen Ring mit 5 bis 6 Ringatomen, die Kohlenstoff und/oder Sauerstoff umfassen, bilden,

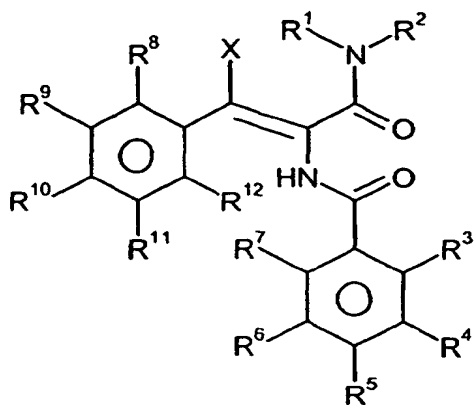
R³-R¹² unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, C₁-C₄-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes C₁-C₄-Alkoxy, Nitro, Cyano oder Trifluormethyl,

R¹³ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₇-Acyl oder Aralkyl und

X Halogen oder gegebenenfalls substituiertes C₁-C₄-Alkyl bedeuten.

9. Kombinationen nach Ansprüchen 1 bis 8, deren Komponente B (i) ein Dihydropyrimidin und/oder (ii) einen HBV-Polymerase-Inhibitor enthält.

10. Kombinationen nach Ansprüchen 1 bis 8, deren Komponente B mindestens eine Verbindungen der Formel



und/oder deren Salz(e) enthält, worin

R^1 und R^2 unabhängig voneinander C_1 - C_4 -Alkyl bedeuten oder zusammen mit dem Stickstoffatom, an dem sie stehen, einen Ring mit 5 bis 6 Ringatomen, die Kohlenstoff und/oder Sauerstoff umfassen, bilden,

R^3 - R^{12} unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, C_1 - C_4 -Alkyl, gegebenenfalls substituiertes C_1 - C_4 -Alkoxy, Nitro, Cyano oder Trifluormethyl,

R^{13} Wasserstoff, C_1 - C_8 -Alkyl, C_1 - C_7 -Acyl oder Aralkyl und

X Halogen oder gegebenenfalls substituiertes C_1 - C_4 -Alkyl bedeuten.

11. Kombinationen nach Anspruch 10,

worin

X Chlor, A 1-Piperidinyl und Y und Z jeweils Phenyl bedeuten.

12. Kombinationen nach Ansprüchen 1 bis 11, deren Immunmodulator C Interferone enthält.

13. Kombinationen von A) mindestens eines Isoxazols, B) (i) mindestens eines Dihydropyrimidins, (ii) Lamivudin und gegebenenfalls C) mindestens ein Interferon.

14. Verfahren zur Herstellung der Kombinationen nach Ansprüchen 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass man die Komponenten A, B und gegebenenfalls C in geeigneter Weise kombiniert oder herrichtet.

15. Kombinationen nach Ansprüchen 1 bis 13 zur Bekämpfung von Erkrankungen.

16. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Kombination gemäß Ansprüchen 1 bis 13 und gegebenenfalls weitere pharmazeutische Wirkstoffe.

17. Verwendung von Kombinationen der Ansprüche 1 bis 13 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und Prophylaxe von Viruserkrankungen.

18. Verwendung von Kombinationen der Ansprüche 1 bis 13 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und Prophylaxe von Hepatitis-B-Infektionen.

- Leerseite -

THIS PAGE BLANK (USPTO)